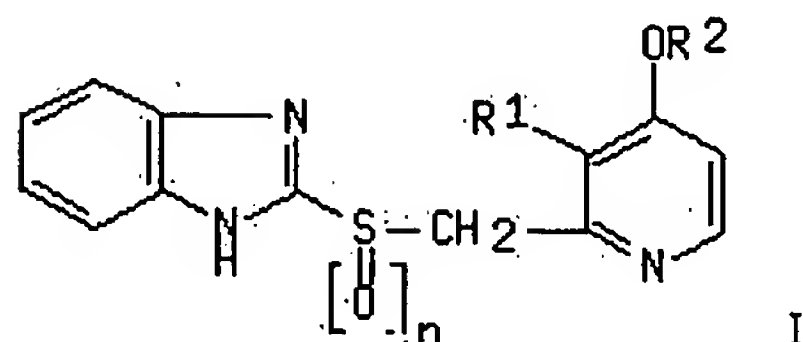


=> s jp01-203325/pn

L3 1 JP01-203325/PN
(JP01203325/PN)

=> d abs

L3 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN
GI



AB Pharmaceuticals, useful for prophylactic and therapeutic treatment of osteoporosis, contain benzimidazoles [I; R1 = H, Me; R2 = (fluorinated) C1-8 alkyl; n = 0, 1] or their salts. I (R1 = Me, R2 = CH₂CF₃, n = 1) (II) at 10 µg/mL showed 64.0% bone Ca mobilization compared to 79.0% of the control, omeprazole. Tablets were formulated contg. II 50, corn starch 30, lactose 113.4, hydroxypropyl cellulose 6, and Mg stearate 0.6 mg. LD₅₀ of II was >2000 mg/kg in mice p.o.

=>

=> s cn1235018/pn

L1 1 CN1235018/PN

=> d abs

L1 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN

AB The freeze-dried injection is composed of pantoprazole 1, excipient 1-5, metal ion chelator 0.05-2 part, and pH regulator, and its pH is 9-12.5. The excipient is mannitol, glucose, NaCl, or dextran. The metal ion chelator is e.g. EDTA, citric acid, tartaric acid, or their salt. The pH regulator is diethanolamine, ethanolamine, diisopropylamine, diisopropanolamine, triethanolamine, 1,2- hexanediamine, Na₂CO₃, isopropanolamine, NaOH, KOH, Na or K citrate, K or Na D-bitartrate, K or Na metaphosphate, NaHCO₃, KHCO₃, (NH₄)₂CO₃, Na₂HPO₄, or K₂HPO₄. The injection is prepd. by dissolving the ingredients in water, adjusting pH with pH regulator, decoloring with 0.1-0.5% activated C for injection, filtering, sterilizing, filling, and freeze-drying.

=>

=> e JP01203325/pn

E1	1	JP01203323/PN
E2	1	JP01203324/PN
E3	1 -->	JP01203325/PN
E4	1	JP01203326/PN
E5	1	JP01203327/PN
E6	1	JP01203328/PN
E7	1	JP01203329/PN
E8	1	JP01203330/PN
E9	1	JP01203331/PN
E10	1	JP01203332/PN
E11	1	JP01203334/PN
E12	1	JP01203335/PN

=> s e3

L3 1 JP01203325/PN

=> d l3 all

L3 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN

AN 1989-280854 [39] WPIDS

DNC C1989-124250

TI Drugs acting on osteoporosis - comprising 2-(4-alkoxy-pyridyl-2-methosulphoxy)-benzimidazole.

DC B02

PA (TAKE) TAKEDA CHEM IND LTD

CYC 1

PI JP 01203325 A 19890816 (198939)* 5

ADT JP 01203325 A JP 1988-27342 19880208

PRAI JP 1988-27342 19880208

IC A61K031-44; C07D401-12

AB JP 01203325 A UPAB: 19930923

Drugs for preventing or treating osteoporosis contg. a cpd. of formula (I) or its salt; wherein R1 is H or Me; R2 is opy. fluorinated 1C-8C alkyl; n is 0 or 1.9.

Specifically (I) may be prepd. according to the method as described in EP Pub. Nos. 0174726 and 0175464, formulated into e.g. capsules, tablets, granules, powder, together with an excipient (e.g. lactose, starch, sucrose), disintegrator (e.g. starch, CMC-Ca), lubricant (e.g. Mg

stearate, talc), and/or binder (e.g. hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, macrogol). The parenteral prepns. include injection prepns. together with a pH-controlling buffer (e.g. phosphate buffer, borate buffer, citrate buffer, tartrate buffer, acetate buffer), isotonic agent (e.g. sorbitol, glycerine, polyethylene glycol, propylene glycol, glucose, NaCl), steriliser chelating agent (sodium edetate, Na citrate, condensed Na phosphate), and viscous agent.

USE/ADVANTAGE - (I) inhibits absorption of bone with lower toxicity in a test by the Royce method (J.Clin.Invest., 44, 103 (1965)). (I) is accordingly useful in preventing or treating osteoporosis. (I) may be administered orally at a dose of 1-500mg, pref. 10-150mg, or parenterally at 0.1-100mg, pref. 1-10mg, a day for an adult.

O/O

FS CPI

FA AB; DCN

MC CPI: B06-D05; B12-J08

=> d 13 max

L3 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN

AN 1989-280854 [39] WPIDS

DNC C1989-124250

TI Drugs acting on osteoporosis - comprising 2-(4-alkoxy-pyridyl-2-methosulphoxy)-benzimidazole.

AW ALKOXY PYRIMIDYL METHOD SULPHOXY.

DC B02

PA (TAKE) TAKEDA CHEM IND LTD

CYC 1

PI JP 01203325 A 19890816 (198939)* 5

ADT JP 01203325 A JP 1988-27342 19880208

PRAI JP 1988-27342 19880208

IC A61K031-44; C07D401-12

AB JP 01203325 A UPAB: 19930923

Drugs for preventing or treating osteoporosis contg. a cpd. of formula (I) or its salt; wherein R1 is H or Me; R2 is opy. fluorinated 1C-8C alkyl; n is 0 or 1.9.

Specifically (I) may be prep'd. according to the method as described in EP Pub. Nos. 0174726 and 0175464, formulated into e.g. capsules, tablets, granules, powder, together with an excipient (e.g. lactose, starch, sucrose), disintegrator (e.g. starch, CMC-Ca), lubricant (e.g. Mg stearate, talc), and/or binder (e.g. hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, macrogol). The parenteral prepns. include injection prepns. together with a pH-controlling buffer (e.g. phosphate buffer, borate buffer, citrate buffer, tartrate buffer, acetate buffer), isotonic agent (e.g. sorbitol, glycerine, polyethylene glycol, propylene glycol, glucose, NaCl), steriliser chelating agent (sodium edetate, Na citrate, condensed Na phosphate), and viscous agent.

USE/ADVANTAGE - (I) inhibits absorption of bone with lower toxicity in a test by the Royce method (J.Clin.Invest., 44, 103 (1965)). (I) is accordingly useful in preventing or treating osteoporosis. (I) may be administered orally at a dose of 1-500mg, pref. 10-150mg, or parenterally at 0.1-100mg, pref. 1-10mg, a day for an adult.

0/0

FS CPI

FA AB; DCN

MC CPI: B06-D05; B12-J08

CMC UPB 19930924

M2 *01* C216 D012 D711 F012 F013 F014 F431 H5 H521 H592 H601 H608 H609
H681 H682 H683 H684 H685 H689 H8 K442 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M231 M232 M233 M240 M272 M280 M281 M311
M312 M313 M314 M315 M321 M322 M331 M332 M333 M334 M340 M342 M343
M344 M362 M373 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M640 M650 M781 M903
M904 P714

DCN: 8939-14101-U

6

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-203325

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)8月16日

A 61 K 31/44

ABJ

7375-4C

ADD

7375-4C

C 07 D 401/12

235

6761-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 骨粗鬆症予防治療剤

⑯ 特 願 昭63-27342

⑰ 出 願 昭63(1988)2月8日

⑱ 発 明 者 左 右 田 隆 大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号

⑲ 発 明 者 久 保 恵 司 大阪府箕面市半町4丁目12番25-202号

⑳ 発 明 者 津 田 昌 夫 兵庫県神戸市東灘区森北町5番7号

㉑ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号

㉒ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

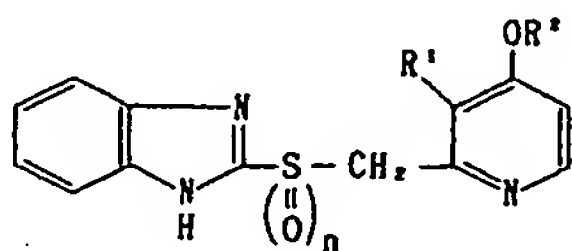
明 細 書

1. 発明の名称

骨粗鬆症予防治療剤

2. 特許請求の範囲

一般式



[式中、R¹は水素またはメチルを、R²はフッ素化されていてもよい炭素数1ないし8のアルキルを、nは0または1を示す。]で表わされる化合物またはその塩を含有してなる骨粗鬆症予防治療剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、ビリジン誘導体またはその塩を含有してなる骨粗鬆症予防治療剤に関する。

従来の技術

骨粗鬆症は、骨の量的減少がある程度以上になっ

て、そのために何らかの症状または危険を起している病的状態あるいは疾患である。その主要症状は脊椎の後彎、腰背骨ならびに椎体、大腿骨頸部、橈骨下端、肋骨、上腕骨上端等の骨折である。その原因は内分泌および栄養障害等多様である。従来、治療薬としてはエストロゲン剤、カルシトニン、ビタミンDおよびカルシウム剤等が投与されている。

また、化合物、5-メトキシ-2-(((4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ビリジニル)-メチル)スルフィニル)-1H-ベンツイミダゾール(オメブラゾール)の骨吸収抑制作用が知られている。[カルシファイド・ティッシュ・インターナショナル(Calcif-Tissue-Int.)38,123-125(1986)参照]

発明が解決しようとする課題

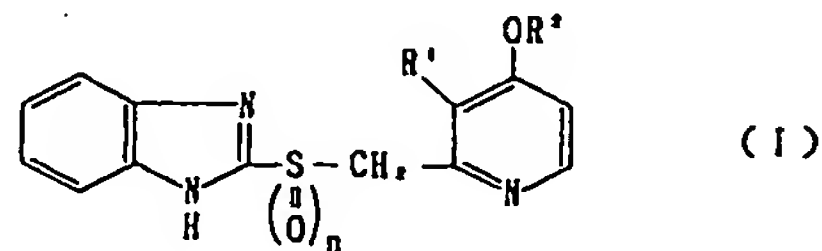
しかしながら、上記の治療薬を投与する場合、投与対象が限定されたり、効果が不確実である場合もあり十分な効果が得られていない。

課題を解決するための手段

そこで本発明者らは、骨に直接作用して骨吸収

を抑制する、より一般的な薬剤の開発を目的として鋭意研究を行なった結果、下記一般式(1)で表わされるピリジン誘導体が骨に直接作用してすぐれた骨吸収抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、一般式(1)



[式中、R¹は水素またはメチルを、R²はフッ素化されていてもよい炭素数1ないし8のアルキルを、nは0または1を示す。]で表わされる化合物またはその塩を含有してなる骨粗鬆症予防治療剤に関する。

上記式中、R²で示されるフッ素化されていてもよい炭素数1ないし8のアルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、

・オブ・クリニカル・インベスティゲーション(J. Clin. Invest.) 44, 103-116 (1965)] によった。すなわち、妊娠19日目のSprague-Dawley系ラット1匹に⁴⁵Ca(カルシウムの同位元素, CaCl₂溶液)を50μCi皮下注射し、翌日開腹し、無菌的に胎仔ラットを取り出し、解剖顕微鏡下で胎仔ラットの左右の前腕骨(橈骨、尺骨)を腸幹より切り離しさらに可能な限り結合織、軟骨を除いて骨培養サンプルとした。骨を一片ずつ0.5mlのBGJbメディウム(Filton-Jackson modification, [GIBCO Laboratories(米国)])に牛血清アルブミン、2mg/mlを含む)中で37℃で24時間前培養した後、後述する第1表に示される化合物を10μg/mlとなるように加えた上記メディウムでさらに2日間培養をつづけた後、メディウム中の⁴⁵Caの放射活性と骨中の⁴⁵Caの放射活性を測定し、次式に従って、骨からメディウム中へ放出した⁴⁵Caの比率(%)を求めた。

トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル、1-(トリフルオロメチル)-2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブチル、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフルオロペンチル、4,4,5,5,6,6,6-ヘプタフルオロヘキシル、5,5,6,6,7,7,7-ヘプタフルオロヘプチル、6,6,7,7,8,8,8-ヘプタフルオロオクチル等が挙げられ、なかでも炭素数3ないし8のアルキルもしくは炭素数2ないし5のフッ素化されたアルキルが好ましい。

上記化合物(1)は、ヨーロッパ特許公開第0174726号および第0175464号明細書に記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

以下に化合物(1)の薬理効果を示す試験結果を示す。

[骨吸収抑制作用]

骨吸収作用の測定はロイスの方法[ジャーナル

$$\begin{aligned} & \text{骨からメディウム中へ放出した}^{45}\text{Caの比率(\%)} \\ &= \frac{\text{メディウム中の}^{45}\text{Caのカウント}}{\text{メディウム中の}^{45}\text{Caのカウント} + \text{骨中の}^{45}\text{Caのカウント}} \times 100 \end{aligned}$$

同腹の胎仔から得た骨を化合物を加えないで同様に2日間培養したものを対照群とした。各群5個の骨から得られた値の平均値±標準偏差を求め、この値の対照群の値に対する比率(%)を求めその結果を第1表に示した。

なおA～E群はそれぞれ同腹の胎仔ラットより取り出した骨サンプルを用いて作用を比較した。

(以下余白)

第1表

	化 合 物	骨吸収抑制作用 (コントロール 値に対する%)
A 群	オメブラゾール	79.0
	化合物A($R^1=CH_3, R^2=CH_2CF_3, n=1$)	64.0
B 群	オメブラゾール	86.5
	化合物B($R^1=H, R^2=C_6H_5, n=1$)	71.5
	化合物C($R^1=H, R^2=1-C_6H_7, n=0$)	74.3
C 群	オメブラゾール	84.4
	化合物D($R^1=H, R^2=C_6H_7, n=1$)	50.3
D 群	オメブラゾール	93.1
	化合物E($R^1=CH_3, R^2=CH_2CF_2CF_2H, n=1$)	75.9
E 群	オメブラゾール	86.5
	化合物F($R^1=CH_3, R^2=CH_2CF_3, n=0$)	82.2
	化合物G($R^1=CH_3, R^2=CH_2(CF_3)_2CF_3, n=1$)	71.4
	化合物H($R^1=CH_3, R^2=CH_2CF_2CF_2H, n=0$)	75.0

本発明の化合物(1)の毒性については、例えば化合物Aを2000mg/kg・体重の割合でマウスに経口投与しても、死亡例は認められなかった。

ン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤等)、等張化剤(ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルコース、塩化ナトリウム等)、防腐殺菌剤(パラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、パラクロルメタキシノール、クロルクレゾール、フェネチルアルコール、ソルビン酸またはその塩、チメロサール、クロロブタノール、バラベン類等)、キレート剤(エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウム等)、粘稠剤(カルボキシメチルセルロース、ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム)などを、通常使用される添加量で配合し、注射剤として、または化合物(1)をたとえば中鎖もしくは高級脂肪酸のトリグリセライド、ポリエチレングリコールなどを、通常使用される添加量で配合し、成型することにより坐剤としてもよい。

投与量は、経口的に投与する場合は、成人1人

上記した様に、本発明における化合物(1)はすぐれた骨吸収抑制作用を有し、かつ毒性が低い。

したがって、本発明の化合物(1)は、哺乳動物(例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、ヒト等)の骨粗鬆症の予防および治療に用いることができる。

本発明の化合物(1)を、哺乳動物の骨粗鬆症の予防または治療剤として用いるには、たとえば化合物(1)を薬理学的に許容され得る担体、たとえば賦形剤(例、乳糖、澱粉、ショ糖等)、崩壊剤(例、澱粉、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、滑沢剤(例、ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、結合剤(例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール等)等と適宜混合し、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤などの剤型にして経口的に投与することができる。

また非経口的に投与する場合には、化合物(1)を通常液剤に用いられる添加剤、例えばpH調整用の緩衝剤(リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエ

につき通常1日あたり約1mg~500mg、好ましくは約10mg~150mgであり、非経口的に投与する場合は成人1人につき通常1日あたり約0.1mg~100mg、好ましくは約1mg~10mgである。

製剤例

つぎに製剤例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが本発明はこれにより限定されるものではない。

製剤例1

錠剤

1錠中の組成

(1)化合物A	50 mg
(2)コーンスターチ	30 mg
(3)乳糖	113.4mg
(4)ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
(5)水	(0.03ml)
(6)ステアリン酸マグネシウム	0.6mg

計 200 mg

上記の組成のうち、(1)、(2)、(3)及び(4)を

混合し、それに水を加え練合を行った後、40℃、16時間真空乾燥し、乳鉢で粉碎し、16メッシュの篩を通して顆粒とした。この顆粒に(6)を加え混合し、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)で1錠あたり200.0mgの錠剤を製造した。

製剤例2

錠剤

1錠中の組成

(1)化合物B	50 mg
(2)コーンスターチ	30 mg
(3)乳糖	113.4mg
(4)ヒドロキシセルロース	6 mg
(5)水	(0.03ml)
(6)ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
(7)セルロースアセテートフタレート	10 mg
(8)アセトン	(0.2 ml)
計	210 mg

上記の組成のうち、(1)、(2)、(3)、(4)、(5)及び(6)を用い製剤例1と同様にして錠剤を製造した。この錠剤に(7)のアセトン溶液をハ-

(4)メタ重亜硫酸ナトリウム	20 mg
(5)メチルーパラベン	36 mg
(6)プロピルーパラベン	4 mg
(7)注射用蒸留水	(2.0ml)
計	295 mg

上記の組成のうち、(2)、(3)、(4)、(5)及び(6)を攪拌しながら80℃で上記の約半分の蒸留水に溶解する。得られた溶液を40℃まで冷却し、化合物Dをその溶液中に溶解する。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調整し、滅菌フィルター(デラポア、ミリポアフィルター社製)を用いて滅菌ろ過して、注射剤を調製した。

製剤例5

ノンバレル(20~28メッシュ)1650gをCF装置(CF-360、フロイント社製、日本)に入れ、ローター回転数を250rpmとし、室温でヒドロキシプロピルセルロース溶液(2%(w/v))1050mlを30ml/minで噴霧しながら、あらかじめ混和して得られた下記組成の散布剤1、次いで散布剤2を、60g/minで散布コーティング

コーター(フロイント社製)でフィルムコートし、1錠あたり210mgの腸溶錠を製造した。

製剤例3

1カプセル中の組成

(1)化合物C	30 mg
(2)コーンスターチ	40 mg
(3)乳糖	74 mg
(4)ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
(5)水	(0.02ml)
計	150 mg

上記の組成のうち、(1)、(2)、(3)及び(4)を混合し、それに水を加え練合を行った後、40℃、16時間真空乾燥し乳鉢で粉碎し、16メッシュの篩を通して顆粒とした。この顆粒をカプセル充填機(イタリア、ザナシー社製)でゼラチン3号カプセルに充填し、カプセル剤を製造した。

製剤例4

(1)化合物D	5 mg
(2)サリチル酸ナトリウム	50 mg
(3)塩化ナトリウム	180 mg

し、40℃、16時間真空乾燥した後、丸篩を用いて14から32メッシュの球形有核顆粒を得た。

[散布剤1]

化合物A	450g
炭酸マグネシウム	336g
グラニウ糖	297g
コーンスターチ	300g
L-HPC	354g

(低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロポキシシル基置換度:10.0~13.0%、平均粒子径:30μm、以後これと同じ置換度および平均粒子径のものをを用いた。)

[散布剤2]

グラニウ糖	300g
コーンスターチ	246g
L-HPC	246g

得られた顆粒3800gを流動層コーティング機(大河原社製、日本)に入れ、送風65℃、品温40℃にコントロールし、下記組成の腸溶性フィルム液を50ml/minで噴霧して腸溶性コーティ

ングを行ない、腸溶性有核顆粒を得た。

該顆粒にタルクおよび軽質無水ケイ酸を混合し、カプセル充填機(パークデービス社製、米国)を用いて1号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

[腸溶性フィルム液]

オイドラギット L30D-55 2018g(固形分650g)

タルク 182g

ポリエチレングリコール6000 60g

酸化チタン 60g

ツイーン 80 27g

水 4230ml

[1カプセル中の組成]

腸溶性顆粒	348.8mg
化合物 A	30.0mg
炭酸マグネシウム	22.4mg
ノンパレル	110.0mg
グラニウ糖	39.8mg
コーンスターチ	36.4mg
L-HPC	40.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.4mg
オイドラギット L30D-55	44.6mg
タルク	13.4mg
ポリエチレングリコール6000	4.4mg
酸化チタン	4.4mg
ツイーン 80	2.0mg
タルク	0.6mg
軽質無水ケイ酸	0.6mg
1号硬カプセル	79.0mg
計	429.0mg

発明の効果

本発明の化合物(I)は、すぐれた骨吸収抑制作用を有するので、哺乳動物の骨粗鬆症予防治療剤として有用である。

代理人 弁理士 岩 田

